



Суслова Е.А., Артемова Н.А., Мириленко Л.В.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Факторы, влияющие на непосредственные результаты химиолучевой терапии рака шейки матки IIA–IIIC1 стадий

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Суслова Е.А. – концепция и дизайн исследования, сбор информации и обработка материала, написание текста; Артемова Н.А. – концепция и дизайн исследования, обработка материала, редактирование статьи; Мириленко Л.В. – статистическая обработка данных.

Благодарность. Авторы выражают глубокую признательность анонимным рецензентам статьи.

Научная работа выполнена в рамках задания ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» подпрограммы «Злокачественные опухоли».

Подана: 25.10.2023

Принята: 30.11.2023

Контакты: alena_suslova.84@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить взаимосвязь факторов, характеризующих заболевание (опухоль), с непосредственными результатами химиолучевой терапии рака шейки матки.

Материалы и методы. В исследование включены 224 пациентки с впервые установленным диагнозом рака шейки матки IIA–IIIC1 стадий, подвергшихся химиолучевому лечению с использованием сочетанной лучевой терапии по существующему и разработанному методам.

Результаты. Полученные результаты показали наличие статистически значимой зависимости непосредственных результатов лучевой терапии пациенток с раком шейки матки IIA–IIIC1 стадий от метода лечения, размера опухоли в максимальном измерении, степени местной распространенности опухоли (категория T классификации TNM), наличия метастазов в регионарных лимфоузлах, формы и варианта опухоли. При проведении мультивариантного анализа установлено, что существует статистически значимое влияние размера опухоли в наибольшем измерении на степень регрессии опухоли в первичном очаге при лечении стандартным методом, в то время как при использовании разработанного метода адаптивной сочетанной лучевой терапии это степень местной распространенности опухоли.

Заключение. Наиболее значимое влияние на результаты химиолучевой терапии рака шейки матки оказывает метод лучевой терапии и размер опухоли.

Ключевые слова: рак шейки матки, адаптивная сочетанная лучевая терапия, показатели заболевания, непосредственные результаты лечения



Suslova E., Artemova N., Mirilenko L.
N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

Factors Influencing the Immediate Results of Chemoradiation Cervical Cancer Stages IIA–IIIC1

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Suslova E. – research concept and design, information collection and material processing, text writing; Artemova N. – research concept and design, material processing, article editing; Mirilenko L. – statistical data processing.

Gratitude. The authors express their deep gratitude to the anonymous reviewers of the article.

The scientific work was carried out within the framework of the state scientific and technical programs task "Scientific and technical assurance of the quality and accessibility of medical services" of the subprogram "Malignant tumors".

Submitted: 25.10.2023

Accepted: 30.11.2023

Contacts: alena_suslova.84@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the relationship between factors characterizing the disease (tumor) and the immediate results of chemoradiation for cervical cancer.

Material and methods. The study included 224 patients with a first diagnosed cervical cancer stage IIA–IIIC1 who underwent chemoradiation with combined radiation therapy using existing and developed methods.

Results. The obtained results showed that the immediate results of radiation therapy in patients with stage IIA–IIIC1 cervical cancer have a statistically significant dependence of: treatment method, tumor size in the maximum dimension, degree of local tumor spread (category T in TNM classification), the presence of metastases in regional lymph nodes, tumor form and variant. During the conducting of a multivariate analysis, it was found that there is a statistically significant effect of the size of the tumor in the largest dimension on the degree of tumor regression in the primary lesion when treated with the standard method, while when using the developed method of adaptive combined radiation therapy, the degree of local spread of the tumor effect on.

Conclusion. The greatest influence on the results of chemoradiation for cervical cancer is the RT method of radiation therapy and tumor size.

Keywords: cervical cancer, adaptive combined radiation therapy, disease factors, immediate treatment results

■ ВВЕДЕНИЕ

Последнее десятилетие в Республике Беларусь отмечается ежегодный рост числа случаев заболевания раком шейки матки (РШМ). Суммарный прирост всех зарегистрированных случаев РШМ (инвазивных и преинвазивных) составил за 10 лет 24,4% [1]. Проблема заболеваемости РШМ является общемировой: так, в 2020 г. в мире было зарегистрировано более 604 000 новых случаев данной патологии [2].

Несмотря на применяемое химиолучевое лечение с обязательным использованием брахитерапии как одного из основных этапов лечения, приблизительно у 1/3 женщин с пролеченным РШМ отмечается рецидив заболевания, лечение

которого является более сложной задачей, чем терапия так называемого первичного заболевания, так как имеет ограниченный арсенал возможных лечебных методов. Прогноз такого лечения остается неблагоприятным, так как ожидаемая продолжительность жизни в данном случае составляет от 13 до 17 месяцев [3]. РШМ характеризуется ранним возникновением метастазов в зонах регионарного лимфогенного метастазирования, частота которого уже при стадии IB составляет 12–22%, при IIA – 10–27% и IIA – 34–43% [4]. Общая пятилетняя выживаемость составляет 92% для ранних стадий заболевания, 65% – для местнораспространенного РШМ, в то время как для метастатического варианта опухоли – всего лишь 17% [5]. Существует ряд публикаций по оценке прогностического влияния гистологической структуры опухоли на результаты хирургического лечения ранних стадий заболевания РШМ, в то время как при проведении лучевой терапии (ЛТ) публикации по оценке факторов риска многочисленны [6, 7]. Важным этапом в прогнозировании течения заболевания и особенно результатов лучевого лечения, во время которого мы сталкиваемся уже с местнораспространенными формами РШМ, является выявление факторов, связанных с опухолью, влияющих на эффективность терапии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ взаимосвязи основных показателей заболевания с непосредственными результатами лечения пациенток, страдающих РШМ IIA–IIIC1 стадий, подвергнутых химиолучевой терапии (ХЛТ).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили данные 224 пациенток, которым на базе радиологического отделения № 3 РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова проведено химиолучевое лечение по радикальной программе по поводу РШМ IIA–IIIC1 стадий. Для стадирования опухолевого процесса использовалась классификация Международного противоракового союза по системе TNM (FIGO 2021 г.). Все пациентки были разделены на 2 группы – основную и контрольную, по 112 человек в каждой. Критериями включения в исследование являлись:

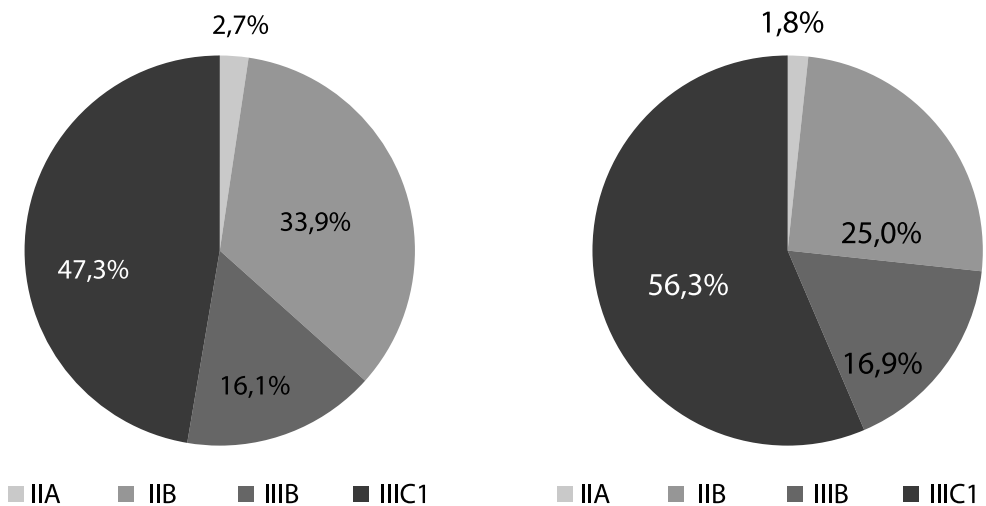
1. Гистологически подтвержденный РШМ IIA–IIIC1 стадий (FIGO 2021) (класс МКБ-10 C53).
2. Физическое состояние по шкале Карновского >60 баллов или статуса ECOG/Zubrod ≤2.
3. Отсутствие противопоказаний для проведения сочетанной лучевой терапии (СЛТ) (беременность, острые и хронические заболевания в стадии декомпенсации, наличие в анамнезе ЛТ области таза по поводу другого злокачественного заболевания и т. п.), а также противопоказаний к проведению компьютерной/магнитно-резонансной томографии (КТ/МРТ).
4. Наличие анатомических условий для установки облучающей системы (метракольпостата).
5. Пациентки, получившие СЛТ в полном объеме, имевшие возможность участвовать в исследовании на всем его протяжении (явки на контрольное МРТ-исследование для оценки эффекта от проведенного лечения).
6. Возраст >18 лет.

7. Наличие письменного информированного согласия на проведение химиолучевого лечения.

Группы были сформированы как 2 последовательные, следующие одна за другой серии пациенток, которые были сопоставимы по основным клинико-биологическим параметрам. Медиана возраста в основной группе составила 48 (от 24 до 78) лет, в контрольной – 49 (от 24 до 86) (p=0,73).

Учитывая исследование связи основных показателей заболевания и методов ЛТ с результатами лечения, проведено сравнение групп по этим факторам. Распределение пациенток основной и контрольной групп по стадиям заболевания представлено на рисунке.

Общее распределение пациенток по стадиям заболевания статистически значимо не различалось (p=0,17). Большая часть пациенток в основной и контрольной группах имели наиболее распространенную IIIC1 стадию РШМ – 53 (47,3%) и 63 (56,3%) соответственно (p=0,23).



Распределение пациенток основной и контрольной групп по стадиям заболевания
Distribution of patients in the main and control groups by stage of the disease

Таблица 1
Распределение пациенток основной и контрольной групп по размеру опухоли
Table 1
Distribution of patients in the main and control groups by tumor size

Размер опухоли (см)	Группы	
	Основная (абс. (%))	Контрольная (абс. (%))
≤4,0	35 (31,3)	40 (35,7)
4,1–6,0	48 (42,8)	40 (35,7)
>6,0	29 (25,9)	32 (28,6)
Всего	112 (100)	112 (100)

Таблица 2
Распределение пациенток основной и контрольной групп по анализируемым показателям заболевания (опухоли)
Table 2
Distribution of patients in the main and control groups according to the analyzed indicators of the disease (tumor)

Показатели	Группы		p
	Основная (абс. (%))	Контрольная (абс. (%))	
Форма опухоли			
– смешанная	22 (19,7)	68 (60,7)	<0,001
– экзоцервикальная	11 (9,8)	5 (4,5)	0,12
– эндоцервикальная	79 (70,5)	38 (33,9)	<0,001
– не установлена	0	1 (0,9)	0,32
Варианты опухоли			
– маточный	22 (19,6)	30 (26,8)	0,21
– другие	90 (80,4)	82 (73,2)	0,77
Некроз опухоли	5 (4,5)	6 (5,4)	0,76
Метастатическое поражение тазовых лимфоузлов	53 (47,3)	63 (56,3)	0,18

Не было также клинически и статистически значимых различий по гистологической структуре ($p=0,42$) и степени дифференцировки опухоли ($p=0,54$). Плоскоклеточный рак установлен у 94 (83,9%) пациенток основной группы и 99 (88,4%) контрольной, аденокарцинома – у 15 (13,4%) и 9 (8,0%), недифференцированный рак – у 3 (2,7%) и 2 (1,8%) пациенток соответственно. Кроме того, в контрольной группе у 1 (0,9%) пациентки был верифицирован аденокистозный рак, у 1 (0,9%) пациентки отсутствовали сведения по гистологической структуре рака. Степень дифференцировки G1 – у 7,6 и 7,2%, G2 – у 76,1 и 70,1%, G3 – у 16,3 и 22,7% соответственно.

Распределение пациенток основной и контрольной групп по размеру опухоли в наибольшем измерении показано в табл. 1, по форме, варианту, наличию некроза опухоли, а также метастатического поражения регионарных тазовых лимфоузлов – в табл. 2.

Пациенткам контрольной группы проводилась стандартная СЛТ с использованием дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 44–50 Гр с последующей контактной лучевой терапией (КЛТ) с планированием на точку А. Использовалось традиционное фракционирование с РОД 5 Гр до СОД 25–30 Гр (эквивалент 31,5–37,8 Гр).

Пациентки основной группы получали лечение с использованием разработанного метода адаптивной СЛТ РШМ IIA–IIIC1 стадий [8], отличительной особенностью которого является использование центрального блока из многолепесткового коллиматора 4х8 см на полях 0° и 180° в нижней части поля облучения при ДЛТ после 44 Гр [9] и адаптивной внутриволостной брахитерапии с оптимизацией 100%-й изодозы на клинический объем облучения (CTV-HR) и увеличением СОД КЛТ до 37,8 Гр в эквиваленте [10].

На протяжении всего курса ДЛТ в обеих группах при отсутствии противопоказаний было проведено 4–6 курсов радиосенсибилизации цисплатином в дозе 40 мг/м² 1 раз в неделю. Так, число пациентов, получивших радиосенсибилизацию в основной группе, составило 80,4%, в контрольной – 72,3%, что статистически значимо не различалось ($p=0,16$).



Оценка непосредственной объективной эффективности лечения проводилась через 8–12 недель после завершения курса СЛТ по результатам общеклинического обследования с гинекологическим осмотром и исследованием цитологических мазков, проведением МРТ органов малого таза (оценка с использованием критериев RECIST).

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы SPSS v.23, Statistica 10.0. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки взаимосвязи основных показателей с непосредственными результатами (полная резорбция опухоли) лечения пациенток, страдающих РШМ IIA–IIIC1 стадий, был проведен моновариантный анализ (бинарная логистическая регрессия) (табл. 3).

Как следует из данных, представленных в табл. 3, статистическую взаимосвязь с непосредственными результатами лечения имеют следующие показатели: метод лечения (стандартный/разработанный), размер опухоли, категория Т классификации TNM, наличие метастазов в регионарных ЛУ, форма опухоли, вариант опухоли. При стандартном методе шанс неполного непосредственного эффекта в 5,6 (95% ДИ 2,9–10,7, $p < 0,001$) раза выше, чем при использовании разработанного метода. С увеличением размера опухоли непосредственные результаты более неблагоприятные. При размере опухоли 4,1–6,0 см шанс неполной регрессии опухоли в 5,4 (95% ДИ

Таблица 3
Моновариантный анализ: основные показатели
Table 3
Monovariate analysis: main indicators

Показатель	Параметры моновариантной модели	
	ОШ (95% ДИ ОШ)	р-уровень
Метод лечения: стандартный/разработанный	5,6 (2,9–10,7)	<0,001
Максимальный размер опухоли: 4,1–6,0 см / ≤4 см >6,0 см / ≤4 см	– 5,4 (2,1–13,8) 16,6 (6,2–44,9)	<0,001 0,001 <0,001
Категория Т классификации TNM: T3b/T2b, T2a, T1b	5,3 (2,8–10,2)	<0,001
Метастазы в регионарные ЛУ: есть/нет	3,7 (2,0–6,8)	<0,001
Гистологическая структура: – аденокарцинома/плоскоклеточный – низкодифференцированный, недифференцированный/ плоскоклеточный	– 0,9 (0,4–2,3) 1,5 (0,2–9,1)	0,89 0,85 0,67
Степень дифференцировки: G2/G1 G3/G1	– 7,2 (0,9–56,4) 7,0 (0,8–60,0)	0,17 0,062 0,074
Некроз опухоли: есть/нет	1,8 (0,5–6,9)	0,39
Форма: – экзоцервикальная/эндоцервикальная – смешанная/эндоцервикальная	– 0,7 (0,19–2,63) 2,2 (1,2–3,9)	0,019 0,60 0,010
Вариант: маточный/другие	3,6 (1,9–6,9)	<0,001

2,1–13,8, $p=0,001$) раза выше, чем при опухолях до 4 см включительно, при размерах опухоли 6,1 см и более шанс возрастает в 16,6 (95% ДИ 6,2–44,9, $p<0,001$) раза.

При оценке влияния категории Т классификации TNM на шанс неполной регрессии опухоли в результате проведения лучевого лечения установлено, что при T3b последний имеет статистически значимое ($p<0,001$) увеличение в 5,3 (95% ДИ 2,8–10,2) раза в сравнении с T2b, T2a, T1b. При смешанной форме опухоли указанный шанс выше в сравнении с эндоцервикальной в 2,2 (95% ДИ 1,2–3,9, $p=0,010$) раза. Отсутствие статистически значимых различий в шансах между эндоцервикальной и экзоцервикальной формами опухоли связано, на наш взгляд, с малым числом пациенток с экзоцервикальной формой опухоли ($n=16$). Статистически и клинически значимо различаются также шансы неполного эффекта при маточном и других вариантах опухоли: маточный вариант увеличивает шанс неблагоприятного непосредственного эффекта в 3,6 (95% ДИ 1,9–6,9, $p<0,001$) раза. В свою очередь, наличие метастазов в регионарных ЛУ уменьшает шанс непосредственного суммарного полного эффекта в 3,7 (95% ДИ 2,0–6,8, $p<0,001$) раза.

Не установлено статистически значимых различий в непосредственном эффекте при разных вариантах гистологической структуры и степени дифференцировки, а также при наличии некроза опухоли.

Далее был проведен мультивариантный анализ, в который были включены показатели, имеющие статистически значимую взаимосвязь с непосредственными результатами лечения в моновариантном анализе (метод лечения, максимальный размер опухоли, категория Т классификации TNM, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, вариант и форма опухоли).

Чтобы определить возможность совместного включения показателей в мультивариантный анализ, была проведена проверка на мультиколлинеарность, для чего

Таблица 4
Параметры мультивариантной модели логистической регрессии
Table 4
Parameters of the multivariate logistic regression model

Показатель	Параметры мультивариантной модели			
	Коэффициент β	SE (β)	ОШ	p
Метод лечения: стандартный/разработанный	2,22	0,39	9,2	<0,001
Максимальный размер опухоли:	–	–	–	<0,001
4,1–6,0 см / ≤ 4 см	2,08	0,52	8,0	<0,001
>6,0 см / ≤ 4 см	3,39	0,56	29,6	<0,001

Таблица 5
Параметры мультивариантной модели логистической регрессии: контрольная группа
Table 5
Parameters of the multivariate logistic regression model: control group

Показатель	Параметры мультивариантной модели			
	Коэффициент β	SE (β)	ОШ	P
Максимальный размер опухоли:	–	–	–	<0,001
4,1–6,0 см / ≤ 4 см	2,05	0,57	7,7	<0,001
>6,0 см / ≤ 4 см	3,89	0,72	49,0	<0,001



Таблица 6
Параметры мультивариантной модели логистической регрессии: основная группа
Table 6
Parameters of the multivariate logistic regression model: main group

Показатель	Параметры мультивариантной модели			
	Коэффициент β	SE (β)	ОШ	P
Категория Т классификации TNM: T3b/T2b, T2a, T1b	1,52	0,61	4,6	<0,001

рассчитаны коэффициенты корреляции. Установлено, что из всех анализируемых показателей наиболее связаны между собой степень местной распространенности опухоли (категория Т классификации TNM) и максимальный размер опухоли, что представляется вполне закономерным. При этом коэффициент корреляции между указанными показателями $R=0,48$ не препятствует их совместному включению в мультивариантный анализ. Анализ был проведен с пошаговым исключением переменных. В табл. 4 представлены параметры результирующей мультивариантной модели логистической регрессии.

Из 6 показателей, включенных в моновариантный анализ, в результирующую модель вошли только 2 – метод лечения и размер опухоли.

Поскольку, как подтверждено мультивариантным анализом, непосредственный эффект от проведения ЛТ по стандартному и разработанному методам существенно различается и в разной степени зависит от размера опухолевого очага [11], нами был осуществлен мультивариантный анализ с пошаговым исключением переменных, в который вошли те же показатели отдельно для основной и контрольной групп (табл. 5, 6).

В мультивариантные модели для обеих исследуемых групп вошли по 1 показателю: для контрольной группы – это размер опухоли в наибольшем измерении, а для основной группы, для которой непосредственный эффект лучевого лечения в меньшей степени зависит от размера опухоли, – это степень местной распространенности опухоли (категория Т классификации TNM).

■ **ВЫВОДЫ**

1. По данным моновариантного регрессионного логистического анализа, метод лечения, размер опухоли, степень местной распространенности опухоли, наличие метастазов в регионарных ЛУ, форма и вариант опухоли являются статистически значимыми предикторами непосредственного результата лечения пациенток с РШМ IIA–IIIC1 стадий. Шанс неполной резорбции опухоли при использовании разработанного метода адаптивной СЛТ в 5,6 (95% ДИ 2,9–10,7, $p<0,001$) раза ниже, чем при стандартном методе СЛТ; с увеличением местной распространенности опухоли с T1b, T2a, T2b до T3b отмечен его рост в результате проведения лучевого лечения в 5,3 (95% ДИ 2,8–10,2, $p<0,001$) раза, при смешанной форме опухоли в сравнении с эндоцервикальной – в 2,2 (95% ДИ 1,2–3,9, $p=0,010$) раза, при маточном – в 3,6 (95% ДИ 1,9–6,9, $p<0,001$) раза в противовес другим вариантам опухоли. Отсутствие метастазов в регионарных тазовых лимфоузлах, по сравнению с метастатическим вариантом опухоли, увеличивает шанс непосредственного суммарного полного эффекта в 3,7 (95% ДИ 2,0–6,8, $p<0,001$) раза.

2. В мультивариантном анализе независимую взаимосвязь с непосредственными результатами лечения показали метод лечения (разработанный против стандартного ($p < 0,001$)), а также для основной группы – степень местной распространенности опухоли ($p < 0,001$), для контрольной – размер опухоли в наибольшем измерении ($p < 0,001$).
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Okeanov A. E, Moiseev P.I., Levin L.F, et al. *Cancer in Belarus: facts and figures*. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Register for 2010–2019. Minsk : Nat. libr. of Belarus; 2021. 298 p. (in Russian)
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209–249.
3. Cibula D., Pötter R., Planchamp F., et al. The European Society of Gynaecological Oncology / European Society for radiotherapy and oncology / European society of pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2018;28(4):641–655.
4. Sakuragi N. Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2007;12(3):165–175.
5. Gennigens C., Jerusalem G., Lapaille L., et al. Recurrent or primary metastatic cervical cancer: current and future treatments. *ESMO Open.* 2022;7(5). doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100579
6. Liu Y., Shi X., Yang J., et al. Clinical features and prognostic factors of cervical clear cell adenocarcinoma: a retrospective analysis of 74 cases from a Tertiary Hospital. *Techn. in Canc. Res & Treatm.* 2023;22:1–9.
7. Noh J.M., Park W., Kim Y.S., et al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study (KROG 13-10). *Gynecol. Oncol.* 2014;132(3):618–623.
8. Suslova E.A., Artemova N.A., Minailo I.I., et al. Method of combined adaptive radiation therapy for cervical cancer: instructions for use № 077-0622: appr. Ministry of Health of the Republic Belarus 24.11.2022. N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus. Minsk distr. 2022. 8 p. (in Russian)
9. Certificate on rac. proposal from the N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus. 27.03.2020. № 294. Suslova E.A., Suslova V.A., Artemova N.A., Petkevich M.N. *A method of external beam radiation therapy for cervical cancer using a central block from a multi-leaf collimator.* (in Russian)
10. Certificate on rac. proposal from the N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus. 27.03.2020. № 293. Suslova E.A., Suslova V.A., Artemova N.A., Kozlovsky D.I. *Method of adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer.* (in Russian)
11. Suslova E.A., Artemova N.A., Mirilenko L.V. Dependence of the effectiveness of combined radiation therapy for cervical cancer on tumor size. *Vitebsk Med. J.* 2023;22(3):71–78. (in Russian)